

REC'D FRANCE 08 APR 2005

FRANÇAIS

10/533084



REC'D 04 AUG 2003
WIPO PCT

PCT/FR03/01435

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 11 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BREVET D'INVENTION

26bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livreVI
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

DATE DE REMISE DES PIÈCES: 17 sept. 2002 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: 0211518 DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: 75 DATE DE DÉPÔT: 17 SEP. 2002	Chantal PEAUCELLE Cabinet ARMENGAUD AINE 3, Avenue Bugeaud 75116 PARIS France
Vos références pour ce dossier: CP.60775-1672	

1 NATURE DE LA DEMANDE			
Demande de brevet			
2 TITRE DE L'INVENTION			
NOUVEAUX COMPOSES A BASE DE COPOLYMERES ET LEURS APPLICATIONS			
3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUÊTE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPÔT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE	Pays ou organisation	Date	
		N°	
4-1 DEMANDEUR			
Nom	CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.)		
Rue	3, rue Michel Ange		
Code postal et ville	75794 PARIS CEDEX 16		
Pays	France		
Nationalité	France		
Forme juridique	Etablissement public		
5A MANDATAIRE			
Nom	PEAUCELLE		
Prénom	Chantal		
Qualité	CPI: 92-1189		
Cabinet ou Société	Cabinet ARMENGAUD AINE		
Rue	3, Avenue Bugeaud		
Code postal et ville	75116 PARIS		
N° de téléphone	01-45-53-05-50		
N° de télécopie	01-45-53-80-21		
Courrier électronique	armengau@club-internet.fr		
6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS			
Description	Fichier électronique	Pages	Détails
Revendications	desc.pdf	14	
Dessins	V	3	13
Abrégé		1	1 fig., 3 ex.
Désignation d'inventeurs			
Listage de séquences			
Rapport de recherche			
Chèque	1 doc.	0002645	

7 MODE DE PAIEMENT

Mode de paiement	Remise d'un chèque
Numéro de chèque	0002645
Remboursement à effectuer sur le compte n°	036

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Etablissement immédiat

9 REDEVANCES JOINTES	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt	EURO	35.00	1.00	35.00
063 Rapport de recherche (R.R.)	EURO	320.00	1.00	320.00
068 Revendication à partir de la 11ème	EURO	15.00	3.00	45.00
Total à acquitter	EURO			400.00

10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

Signé par

Chantal PEAUCELLE

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

NOUVEAUX COMPOSES A BASE DE COPOLYMERES ET LEURS APPLICATIONS

L'invention concerne de nouveaux composés à base de copolymères à structure séquencée comportant un segment hydrophile lié à au moins un segment hydrophobe, et leurs applications notamment pour l'élaboration de substituts du sang et comme agents dépolluants.

De nombreux travaux ont porté sur la recherche de produits utilisables comme substituts du sang pour pallier des besoins liés à des situations d'urgence (catastrophes naturelles, accidents de la route, guerres), à la baisse de donneurs de sang et, de manière générale, pour éviter les problèmes de contaminations possibles lors de transfusions.

Parmi les produits actuellement proposés, on citera les émulsions de perfluorocarbones et les solutions d'hémoglobine.

Les perfluorocarbones sont des acides gras halogénés qui présentent la propriété d'augmenter la solubilité de l'oxygène en milieu aqueux; les solutions d'hémoglobine sont constituées d'hémoglobine polymérisée.

Toutefois, les perfluorocarbones ne peuvent pas renfermer des quantités satisfaisantes d'oxygène. Quant aux solutions d'hémoglobines normales isolées, utilisées *in vivo*, elles provoquent une vasoconstriction sévère et subissent une auto-oxydation irréversible. L'encapsulation des systèmes à base d'hémoglobine a alors été proposée comme solution à ces problèmes, mais il s'est avéré que ces capsules étaient

2

rapidement éliminées de la circulation sanguine et qu'elles ne protégeaient pas l'hémoglobine de l'oxydation.

Or, les inventeurs ont constaté que des copolymères, précédemment mis au point, utilisables comme vecteurs de principe actifs, étaient capables d'associer de manière générale des hémoprotéines, selon des quantités de l'ordre d'au moins 25 mg d'hémoglobine par gramme de polymère, ce qui leur confère un grand intérêt en tant que transporteurs d'oxygène.

Le terme "hémoprotéine" tel qu'utilisé dans l'invention comprend les hémoprotéines normales, comme les cytochromes, les myoglobines, ainsi que les hémoprotéines modifiées, en particulier des hémoglobines naturelles ou modifiées, par exemple pontées, polymérisées, mutées ou comportant des chaînes peptidiques plus ou moins longues. L'invention s'étend également à des analogues d'hémoprotéines dans lesquels le fer est substitué par un autre métal, par exemple par du cobalt, du magnésium, du cuivre ou du zinc.

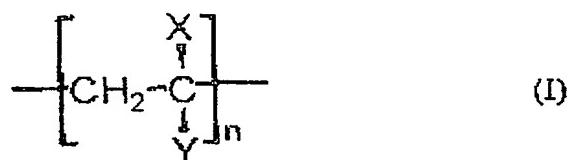
De plus, de manière avantageuse, de tels substituts présentent une grande stabilité. Une partie non négligeable de la molécule d'hémoprotéine associée reste en effet accrochée au copolymère après un traitement avec des tensio-actifs.

L'invention a donc pour but de fournir, en tant que nouveaux produits, des composés desdits copolymères avec des hémoprotéines.

Elle vise également les applications de ces composés pour l'élaboration de substituts du sang humain ou animal et leur utilisation notamment dans différentes situations

pathologiques humaines ou vétérinaires, ou encore comme agents dépolluants.

Les composés de l'invention sont caractérisés en ce qu'ils comportent une hémoprotéine associée à un copolymère 5 bloc séquencé, comprenant un segment hydrophile d'oligo ou polysaccharide lié à au moins un segment hydrophobe de formule



dans laquelle :

- X représente H ou un radical alkyle, CN ou CONHR,

10 - Y représente un radical COOR', CONHR" ou C₆H₅,

avec R, R' et R" représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁ à C₂₀ linéaire ou ramifié, un groupement alcoxy en C₁ à C₂₀ linéaire ou ramifié, un radical acide aminé, un radical acide mono- ou 15 poly-hydroxylé ou un radical aryle ou hétéroaryle en C₅ à C₁₂, et les formes associées à un gaz.

L'hémoprotéine est naturelle ou modifiée. Il s'agit plus spécialement d'hémoglobine, le cas échéant recombinante.

Les copolymères sont notamment décrits dans la demande 20 WO 02/39979 publiée le 23 Mai 2002, au nom du CNRS (inventeurs Chauvierre et al). Ils se présentent sous la forme de particules de 1 nm à 1 mm. Dans ces copolymères, ledit segment hydrophile est lié par l'une de ses extrémités à un unique segment hydrophobe de formule (I), ou par chacune de ses deux

4

extrémités à un segment hydrophobe, les deux segments hydrophobes étant identiques ou différents.

Pour des applications biologiques, X représente de préférence un radical CN et Y un radical ester. Des copolymères spécialement avantageux pour la mise en œuvre de telles applications comprennent comme segment hydrophobe des poly(cyanoacrylates d'alkyle). Pour des applications telles que la dépollution de gaz, X est avantageusement H et Y un radical phényle ou ester.

Le segment hydrophile de nature saccharidique est un oligo ou un polysaccharide naturel ou synthétique, modifié ou non, comme défini dans la demande WO 02/39979. Il s'agit avantageusement de dextrane le cas échéant sulfaté, ou d'héparine.

Les copolymères de l'invention se présentent sous forme de particules de 1 nm à 1 mm. Pour les applications biologiques, en particulier comme substituts du sang, les copolymères se présentent sous forme de nanoparticules desdits composés.

Ces nanoparticules peuvent être obtenues selon la technique de polymérisation permettant l'assemblage par liaison covalente d'au moins un segment hydrophobe de formule générale (I) avec un segment oligo et/ou polysaccharidique naturel ou modifié, en particulier selon la technique de polymérisation radicalaire décrite dans ladite demande WO 02/39979.

Le cœur des nanoparticules, constitué du polymère amorphe hydrophobe, permet le chargement de composés hydrophobes, tels

que des antioxydants, ce qui permet de limiter le pourcentage de formation de méthémoglobine.

La structure des composés permet d'éviter leur capture par le système de défense immunitaire non spécifique de l'organisme et, de ce fait, assure leur circulation prolongée dans le courant circulatoire.

Les formes associées à un gaz des composés de l'invention entrent aussi dans le champ de l'invention. L'invention vise en particulier les associations à l'oxygène.

L'obtention des composés de l'invention comprend la mise en contact d'une suspension colloïdale desdites nanoparticules avec une solution d'hémoprotéine, pendant une durée suffisante pour obtenir l'association de l'hémoprotéine, suivie avantageusement d'une étape de purification.

Les composés de l'invention ne présentent pas de toxicité chez l'homme. On notera de plus avec intérêt que des tailles de l'ordre du nanomètre permettent aux particules d'accéder à la microcirculation vasculaire. Ces produits sont non immunogènes, bioérodibles et stables.

L'invention vise donc les applications biologiques de ces composés, tout spécialement comme substituts du sang humain ou animal.

La technologie d'élaboration des nanoparticules permet de faire varier la taille des composés, mais aussi la composition des polysaccharides à la surface des nanoparticules. Il est ainsi possible dans l'optique d'une utilisation transfusionnelle, de choisir les polysaccharides doués de propriétés biologiques susceptibles de faciliter ou de cibler

6

l'apport d'oxygène aux tissus concernés. Ainsi, selon le polysaccharide utilisé, le produit sera indiqué pour traiter un syndrome hémorragique, un accident vasculaire occlusif ou comme adjuvant à une thérapie antitumorale, par exemple comme
5 radiosensibilisant. A titre d'exemple, des vecteurs recouverts d'héparine présentent l'avantage d'associer l'hémoglobine, tout en conservant les propriétés anticoagulantes de l'héparine. Ce substitut du sang est donc plus particulièrement approprié pour les accidents vasoocclusifs.

10 On notera de plus que les matières premières pour élaborer les substituts de l'invention, et leurs processus d'obtention, sont peu onéreux et qu'il est possible d'en produire de grosses quantités.

Ainsi, l'invention présente un grand intérêt dans le
15 domaine médical puisque le marché des substituts du sang est mondial, que la demande est en croissance continue et que ce marché est toujours en attente d'un substitut du sang efficace et sans effets secondaires.

L'invention vise également les compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé sous forme de nanoparticules tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Ces compositions seront administrées selon des posologies adaptées à la situation d'urgence et à la pathologie à traiter, qui seront aisément déterminées par l'homme du métier.

Ces compositions se présentent sous forme de solutions injectables. Il s'agit plus particulièrement de compositions dans lesquelles les nanoparticules sont dans un sérum physiologique.

5 L'invention vise en outre l'utilisation des composés définis ci-dessus comme agents pour la dépollution de gaz, tels que le monoxyde de carbone ou d'azote.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent, en se référant à
10 la figure unique qui représente les résultats de photolyse éclair.

Exemple 1 : Nanoparticules issues de copolymère constitué de dextrane et de poly(cyanoacrylate d'isobutyle) (PIBCA).

15 Dans un tube de verre de 2 cm de diamètre, 0,1375 g de dextrane de masse molaire variable (15 000 et 71 000 g/mol) sont dissous dans 8 ml HNO₃(0,2 mol/l), sous agitation magnétique à 40°C et avec un léger bullage à l'argon. Après 10 minutes, 2 ml de solution acide d'ions cérium ($8 \cdot 10^{-2}$ M de cérium IV ammonium nitrate dans HNO₃ à 0,2 mol/l), puis 0,5 ml de cyanoacrylate d'isobutyle sont ajoutés. Après 10 minutes, le bullage à l'argon est arrêté et le tube en verre est bouché. Après au moins 40 minutes, l'agitation est arrêtée et le tube en verre refroidi sous l'eau du robinet. Le pH est
20 ajusté avec NaOH (1N) pour obtenir directement une valeur de 7 ± 0,5 après l'ajout de 1,25 ml de tri sodium citrate dihydrate (1,02 M). Enfin, la suspension est stockée au froid.

A ce stade, une suspension de particules polymères colloïdales stables est obtenue. Les copolymères constituant les particules sont purifiés comme suit :

Des sacs à dialyse (Spectra/Por® CE MWCO : 100 000) sont 5 régénérés 30 minutes avec de l'eau osmosée. Les suspensions colloïdales passées au vortex sont introduites dans les sacs régénérés.

Après deux dialyses successives de 1h30 contre 5 litres d'eau osmosée, suivies d'une dialyse d'une nuit contre 5 10 litres d'eau osmosée, les copolymères purifiés, contenus dans les sacs à dialyse sont récupérés et conservés au froid (réfrigérateur).

Exemple 2 : Nanoparticules issues de copolymère 15 d'héparine et de poly(cyanoacrylate d'isobutyle).

Le même protocole que celui décrit en exemple 1 est reproduit en utilisant 0,1375 g d'héparine à la place du dextrane.

20 Exemple 3 : Nanoparticules issues de copolymère d'héparine, de dextrane et de poly(cyanoacrylate d'isobutyle).

Le même protocole que celui décrit en exemple 1 est reproduit en utilisant 0,0688 g d'héparine et 0,6688 g de dextrane à la place des 0,1375 g de dextrane.

25

Exemple 4 : Nanoparticules issues de copolymère de dextrane sulfate et de poly(cyanoacrylate d'isobutyle).

Le même protocole que celui décrit en exemple 1 est reproduit en utilisant 0,1375 g de dextrane sulfate de masse molaire variable (10 000 et 40 000 g/mol) à la place du dextrane.

5

Exemple 5 : Concentration des suspensions colloïdales.

Les suspensions colloïdales peuvent éventuellement être concentrées par ultrafiltration sur cellule AMICON équipée d'une membrane Omega de 300 kD.

10

Exemple 6 : Etape d'association des hémoglobines sur les diverses nanoparticules.

La suspension colloïdale (1 ml) est mise en contact durant toute une nuit avec des volumes variables (de 25 à 100 µl) de solution d'hémoglobine adulte normale ou pontée à 100 mg/ml et équilibrée sous monoxyde de carbone à 10%.

Les suspensions colloïdales chargées en hémoglobine (1 ml) sont isolées par filtration sur une colonne Séphacryl® S100 (60 cm de long) équilibrée en tampon de phosphate de sodium 100 mM, pH 7,4. Les éluats comportant les nanoparticules sont ensuite ultrafiltrés sur cellule AMICON équipée d'une membrane Omega de 300 kD et rincés avec 4 ml de solution de phosphate de sodium 100 mM, Na Cl 150 mM, pH 7,4. Les nanoparticules ultrafiltrées sont reprises dans 1 ml de tampon de phosphate de sodium 100 mM, Na Cl 150 mM, pH 7,4.

Exemple 7: Détermination de la quantité d'hémoglobine associée sur les diverses nanoparticules.

5 Toutes les fractions éluées de la colonne de gel filtration S100 exemptes de nanoparticules, sont récupérées, mélangées et le volume total est mesuré. Les ultrafiltrats sont également récupérés, mélangés et le volume total est évalué. Un dosage spectrophotométrique de la cyan-

10 methémoglobine lu à 540 nm est ensuite effectué selon la méthode de Drabkin sur toutes les solutions d'hémoglobine récupérées précédemment. La quantité d'hémoglobine associée aux nanoparticules est estimée par rapport à un témoin (solution d'hémoglobine de concentration connue ayant subi le

15 même traitement analytique).

On rapporte dans le tableau 1 les résultats de l'association d'hémoglobine aux nanoparticules. La quantité d'hémoglobine humaine normale associée sur les diverses nanoparticules est exprimée en mg par ml de suspension

20 nanoparticulaire.

TABLEAU 1

Types de nanoparticules	Quantités d'hémoglobine humaine normale associée (mg/ml)
Dextrane 71 000-PIBCA	0,84
Dextrane 15 000-PIBCA	1,28
Dextrane sulfate 40 000-PIBCA	1,88
Dextrane sulfate 10 000-PIBCA	1,24
Dextrane 71 000 et héparine-PIBCA	1,07
Héparine-PIBCA	2,09

Exemple 8 : Détermination de la taille des diverses
5 nanoparticules.

Un contrôle de la taille des nanoparticules est effectué par diffusion quasi élastique de la lumière, après synthèse et purification de ces dernières, puis après fixation des hémoglobines.

10 Les suspensions de nanoparticules sont diluées dans de l'eau MilliQ® afin que le nombre de particules par ml soit adapté à l'appareillage de mesure.

Les diamètres hydrodynamiques des diverses particules après synthèse, après purification et après association de 15 l'hémoglobine sont donnés dans le tableau 2 suivant (Hb A : hémoglobine humaine normale).

TABLEAU 2

Types de nanoparticules	Diamètres hydrodynamiques moyens \pm écart-types sur la distribution (nm)		
	Après synthèse	Après purification	Après association Hb A
Dextrane 71 000-PIBCA	292 \pm 71	293 \pm 47	305 \pm 86
Dextrane 15 000-PIBCA	197 \pm 46	202 \pm 42	197 \pm 50
Dextrane sulfate 40 000-PIBCA	267 \pm 40	274 \pm 64	244 \pm 41
Dextrane sulfate 10 000-PIBCA	185 \pm 45	192 \pm 47	170 \pm 40
Héparine-PIBCA	103 \pm 34	110 \pm 42	104 \pm 36

5 Exemple 9 : Etudes fonctionnelles des hémoglobines associées sur les nanoparticules.

Les propriétés dynamiques d'une hémoglobine fonctionnelle sont contrôlées sous la forme hémoglobine-CO (après réduction par dithionite et association de monoxyde de carbone à 10%)
10 par photolyse éclair et par les propriétés spectrales statiques entre 710 nm et 380 nm.

On rapporte sur la figure unique les différences d'absorbance ΔA_N en fonction du temps. L'hémoglobine-CO associée aux différents types de nanoparticules étudiées
15 conserve un spectre normal avec ses pics d'absorbance caractéristiques à 420, 540 et 576 nm. Sur le plan

fonctionnel, l'hémoglobine associée aux nanoparticules montre une capacité de liaison réversible du ligand, propriété essentielle pour son rôle de transporteur d'oxygène.

5 Exemple 10 : Détermination des charges de surface des nanoparticules chargées en hémoglobine.

Les suspensions de nanoparticules chargées en hémoglobine sont diluées au 1/200° dans une solution de Na Cl à 1 mM, puis analysées à l'aide d'un zétamètre.

10 Les potentiels zéta des diverses particules avant et après l'association de l'hémoglobine sont donnés dans le tableau 3 suivant (Hb A : hémoglobine humaine normale).

TABLEAU 3

Types de nanoparticules	Potentiels zéta ± écart-types (mV)	
	Avant association Hb A	Après association Hb A
Dextrane 71 000-PIBCA	- 11 ± 2	- 6 ± 2
Dextrane 15 000-PIBCA	- 19 ± 2	- 17 ± 2
Dextrane sulfate 40 000-PIBCA	- 42 ± 2	- 45 ± 2
Dextrane sulfate 10 000-PIBCA	- 43 ± 2	- 44 ± 2
Héparine-PIBCA	- 48 ± 2	- 44 ± 2

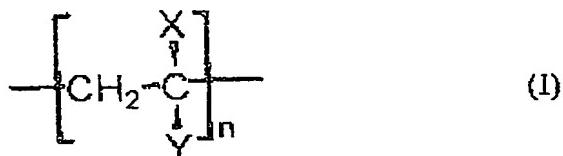
Exemple 11 : Etudes de la fonction des polysaccharides à la surface des nanoparticules après leur chargement en hémoglobine.

Les suspensions nanoparticulaires chargées en hémoglobine 5 et présentant à leur surface de l'héparine sont soumises au test de liaison du facteur de von Willebrandt.

Les propriétés de reconnaissance de l'héparine par le facteur de von Willebrandt ne sont pas altérées.

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils comportent une hémoprotéine associée à un copolymère bloc séquencé, comprenant un segment hydrophile d'oligo ou polysaccharide lié à au moins un segment hydrophobe de formule



dans laquelle :

10 - X représente H ou un radical alkyle, CN ou CONHR,
 - Y représente un radical COOR', CONHR" ou C₆H₅,
avec R, R' et R" représentant, indépendamment l'un de l'autre,
un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁ à C₂₀ linéaire
ou ramifié, un groupement alcoxy en C₁ à C₂₀ linéaire ou
ramifié, un radical acide aminé, un radical acide mono- ou
poly- hydroxylé ou un radical aryle ou hétéroaryle en C₅ à C₁₂,
et les formes associées à un gaz.

20 2.- Nouveaux composés selon la revendication 1,
caractérisés en ce que l'hémoprotéine est une hémoprotéine
normale, comme les cytochromes, les myoglobines, ou une
hémoprotéine modifiée, en particulier une hémoglobine
naturelle ou modifiée, par exemple pontée, polymérisée, mutée
25 ou comportant des chaînes peptidiques plus ou moins longues,
ou encore un analogue d'hémoprotéine dans lequel le fer est
substitué par un autre métal, par exemple par du cobalt, du
magnésium, du cuivre ou du zinc.

3.- Composés selon la revendication 1, caractérisés ce que l'hémoprotéine est une hémoglobine normale ou modifiée.

5 4.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que, dans la formule (I), X représente un radical CN.

10 5.- Composés selon la revendication 4, dans lesquels le segment hydrophobe est un poly(cyanoacrylate d'alkyle).

15 6.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que le segment hydrophile de nature saccharidique est un oligo ou un polysaccharide naturel ou synthétique, modifié ou non, en particulier du dextrane, le cas échéant sulfaté, ou de l'héparine.

20 7.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que X représente H et Y un radical phényle ou ester.

8.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de particules de 1 nm à 1 mm.

25

9.- Composés selon la revendication 8, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de nanoparticules.

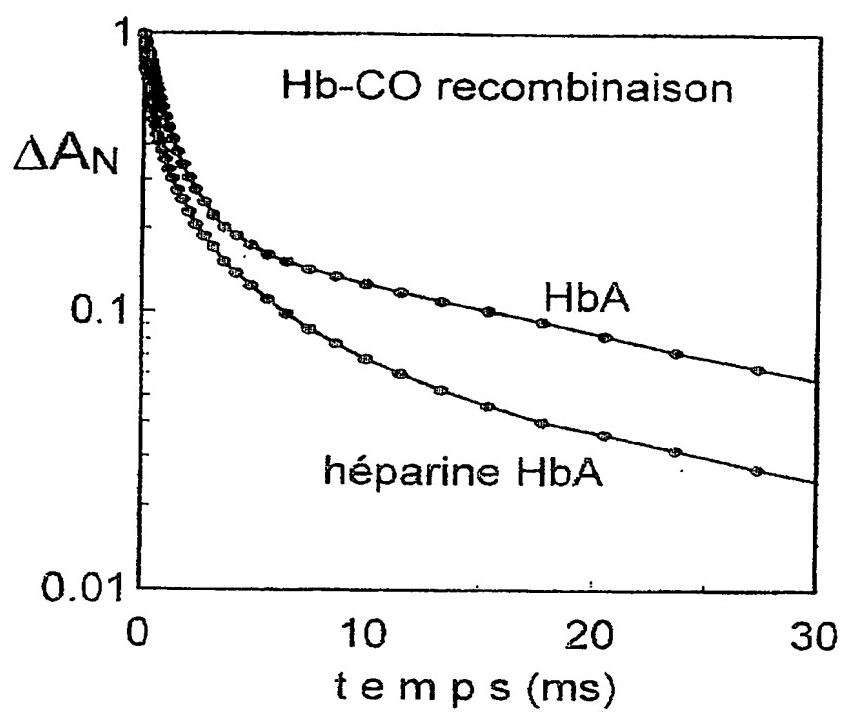
10.- Utilisation des composés selon la revendication 9,
comme substituts du sang humain ou animal.

11.- Utilisation des composés selon la revendication 10,
5 comme adjuvants de compositions antitumorales ou autres moyens
antitumoraux, par exemple comme radiosensibilisants.

12.- Utilisation des composés selon l'une quelconque des
revendications 1 à 3 et 6 à 8, comme agents de dépollution de
10 gaz, tels que le monoxyde de carbone ou d'azote.

13.- Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce
qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace
d'au moins un composé selon l'une quelconque des
15 revendications 1 à 6 ou 9, sous forme de nanoparticules en
association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

PL. UNIQUE





BREVET D'INVENTION

Désignation de l'inventeur

Vos références pour ce dossier	CP.60775-1672
N°D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0211518
TITRE DE L'INVENTION	
	NOUVEAUX COMPOSES A BASE DE COPOLYMERES ET LEURS APPLICATIONS
LE(S) DEMANDEUR(S) OU LE(S) MANDATAIRE(S):	Chantal PEAUCELLE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S):	
Inventeur 1	
Nom	VAUTHIER
Prénoms	Christine
Rue	36 Avenue Victor Hugo
Code postal et ville	91140 BURES SUR YVETTE
Société d'appartenance	
Inventeur 2	
Nom	CHAUVIERRE
Prénoms	Cédric
Rue	67, rue Jean Longuet
Code postal et ville	92290 CHATENAY-MALABRY
Société d'appartenance	
Inventeur 3	
Nom	COUVREUR
Prénoms	Patrick
Rue	1 bis, rue du lac Léman
Code postal et ville	91140 VILLEBON-SUR-YVETTE
Société d'appartenance	
Inventeur 4	
Nom	LABARRE
Prénoms	Denis
Rue	44, rue des quatre cantons
Code postal et ville	91140 VILLEBON-SUR-YVETTE
Société d'appartenance	
Inventeur 5	
Nom	LECLERC
Prénoms	Liliane
Rue	3, Villa Chanez
Code postal et ville	75016 PARIS
Société d'appartenance	

Inventeur 6	
Nom	MARDEN
Prénoms	Michael
Rue	21, Avenue Gambetta
Code postal et ville	93600 AULNAY-SOUS-BOIS
Société d'appartenance	

DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE	
Signé par:	Chantal PEAUCELLE 
Date	17 sept. 2002

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
 Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.